Münster.1933.No 59 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß des Cocains, des Psicains und des Tropacocains auf die Methylenblauentfärbung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von

Joseph Mertens
aus Paderborn i. W.

1933

Druck: Westfälisches Volksblatt A.-G., Paderborn

Dekan: Prof. Dr. von Szily

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meiner lieben Mutter zum Gedenken und meinem treusorgenden Vater in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0155

Über den Einfluß des Cocains, des Psicains und des Tropacocains auf die Methylenblauentfärbung

Bei annähernd gleich starker lokalanaesthetischer Wirkung unterscheiden sich die Stoffe der Cocaingruppe weitgehend hinsichtlich ihrer Allgemeingiftigkeit. Besonders auffallend ist es, daß unter den von Willstätter hergestellten optischen und Stellungsisomeren des Cocains die linksdrehenden sehr stark giftig sind, während die rechtsdrehenden eine geringere Allgemeingiftigkeit haben. Von den in der Praxis eingeführten Mitteln ist das rechtsdrehende Psicain wesentlich ungiftiger als das linksdrehende Cocain. Worauf die Verschiedenheit in der Wirkung beruht, ist ebenso unbekannt, wie überhaupt die Gründe für das verschiedene Verhalten optisch Isomerer im Organismus. Als Beispiel sei nur an Links- und Rechts-Adrenalin, an Dextrose und Laevulose und an Links- und Rechts-Alanin erinnert. Ebenso ist das Tropacocain, das zwar nicht mit dem Cocain isomer ist, aber ihm chemisch sehr nahe steht, bei annähernd gleicher anaesthetischer Wirkungsstärke wesentlich ungiftiger. Es war die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, ob zwischen den drei Lokalanaestheticis Cocain, Psicain und Tropacocain sich Unterschiede in ihrer Einwirkung auf intermediäre Stoffwechselvorgänge dartun lassen. Die vorliegenden Versuche behandeln die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge auf überlebendes Gewebe. Die Versuchsanordnung war die übliche Thunberg'sche Methode der Methylenblauentfärbung in der im Institut geübten Anordnung.

Untersucht wurden: 1. Cocain hydrochloric., 2. d — φ — Cocain tartaricum (Psicain), 3. Tropacocain hydrochloric. Die Konzentration der Cocaine ist in den einzelnen Versuchsansätzen in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie I

In den ersten Versuchen wurde zunächst die Einwirkung der verschiedenen Cocaine auf die Methylenblauentfärbung durch die Skelettmuskulatur untersucht.

Tabelle I (Ohne Zusatz)

Muskel Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	17 23 21	36 31 30	14 16 19
-10 1.10	16 23 20	35 31 30	14 15 20
-9 1.10	17 23 20	– 31 30	14 16 19
-8 1.10	17 24 20	36 32 31	13 15 18
-7 1.10	17 23 21	37 34 32	15 15 18
-6 1.10	18 25 21	36 32 34	13 15 19
-5 1.10	19 26 22	37 33 34	13 15 18
-4 1.10	18 27 23	38 34 34	14 16 18
-3 1.10	20 26 24	41 37 39	15 15 18
Versuchstier:	Meerschweinchen	Kaninchen	Meerschweinchen

Die Versuchsergebnisse sind der Tabelle I zu entnehmen. Tropacocain läßt die Dehydrierung des frischen Gewebes unbeeinflußt. Die beiden anderen isomeren Cocaine dagegen, das l—Cocain und das d—φ— Cocain führen von den mittleren Konzentrationen ab zu einer Verzögerung der Methylenblauentfärbung. Die Hemmungswirkung ist auch bei den höchsten Konzentrationen nicht sehr ausgesprochen. Die Wirkungsstärke des Cocains und des Psicains ist annähernd gleich groß.

Versuchsserie II

Die Versuchsserie behandelt die Einwirkung der Cocaine auf die Dehydrierung der Milchsäure des Skelettmuskelgewebes. (Tabelle II). Die Versuche lassen wiederum wie in den Versuchen ohne Laktatzusatz keine Einwirkung von Tropacocain erkennen. Auch Cocain und Psicain wirken auf die Milchsäuredehydrate nur sehr wenig ein, und zwar setzen sie die Wirksamkeit der Milchsäuredehydrate in höheren Konzentrationen etwas herab.

Tabelle II (Laktat)

Muskel Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	19 16 19	28 35 35	20 15 19
1.10^{-10}	18 15 18	28 35 35	19 15 19
1.10^{-9}	18 15 18	29 35 35	20 15 20
1.10^{-8}	18 15 18	29 36 36	19 15 19
1.10^{-7}	19 16 19	29 36 35	22 16 19
1.10^{-6}	18 16 20	29 – 37	20 17 20
1.10^{-5}	20 17 20	– 37 36	22 15 19
1.10^{-4}	20 17 22	30 39 37	22 16 20
1.10^{-3}	22 18 21	31 39 38	20 17 21
Versuchstier:	Meerschweinchen	Kaninchen	Meerschweinchen

Versuchsserie III

Das Glykogen wird als Wasserstoffdonator erst nach weitgehender Spaltung des Moleküls zu einfachen Verbindungen wirksam. Diese Spaltungsvorgänge verlaufen

anaerob. Es entstehen dabei aus Glykogen Stoffe mit drei Kohlenstoffatomen. Bei diesen Stoffen setzt dann die Dehydrierung ein. Die Methylenblauentfärbung wird durch Psicain und Tropacocain nur wenig beeinflußt. In höheren Konzentrationen tritt eine geringfügige Hemmung auf. Niedrige Gaben sind wirkungslos. Bei Tropacocain ist eine Beschleunigung des Glykogenabbaues soeben angedeutet. Die Cocainwirkung besteht in einer zunehmenden Verzögerung der Methylenblauentfärbung in Gegenwart von Glykogen. Der hemmende Einfluß des Cocains ist bereits bei einer Konzentration von 10^{-7} gut sichtbar. Selbst bei Verwendung der höchsten Konzentrationen ist die Verschlechterung des Glykogenabbaues nicht sehr stark ausgeprägt. Die Hemmung beträgt rund 25% gegenüber dem Kontrollversuch (Tabelle III).

Tabelle III (Glykogen)

Muskel Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	25 18 24	25 23 21	26 20 23 17
1.10^{-10}	25 18 24	25 23 20	24 18 22 17
1.10^{-9}	26 19 24	26 23 20	24 18 22 16
1.10^{-8}	27 19 25	27 23 21	25 18 22 18
1.10^{-7}	26 22 27	27 24 21	24 18 25 17
1.10^{-6}	26 23 27	27 24 21	26 18 26 19
1.10^{-5}	27 23 28	26 24 22	26 22 27 18
1.10^{-4}	28 24 29	27 24 22	24 21 26 20
1.10^{-3}	29 25 28	26 25 22	26 22 26 20
Versuchstier:	Meerschweinchen	Kaninchen	Meerschweinchen

Versuchsserie IV

Das Cocain als allgemeines Nervengift und Zellgift schädigt die Herzaktion bei direkter intravenöser Injektion und auch bei der Prüfung am isolierten Organ. Die folgenden Versuche behandeln die Einwirkung der verschiedenen Cocaine beim Glukoseabbau im Herzmuskelgewebe. Die Untersuchung der Glukoseverwertung im Herzen auf dem Wege der Dehydrierung ist insofern von Bedeutung, als die Glukose von allen Kohlenhydraten vom Herzmuskelgewebe am leichtesten abgebaut und in erster Linie zur Deckung des Energiebedarfs herangezogen wird. Wie die Versuche (Tabelle IV) zeigen, ist Tropacocain auch hier gänzlich wirkungslos. Die beiden anderen isomeren Cocaine bewirken eine mäßige Verschlechterung der Glukoseverwertung. In höheren Konzentrationen sind die beiden Verbindungen gleich stark wirksam. Die Hemmung ist aber in keinem Fall sehr stark. Man kann aus diesen Versuchen schließen, daß bei der Schädigung der Herzaktion durch Cocain der Glukoseabbau nur in ganz geringem Umfang in Mitleidenschaft gezogen wird.

Tabelle IV (Glukose)

Herz Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration.	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	21 21 28 42	36 42 42	12 13 21
1.10^{-10}	21 21 28 42	34 40 42	12 12 20
1.10^{-9}	21 22 29 43	34 40 42	— 13 21
1.10^{-8}	21 21 29 44	36 40 43	12 12 21
1.10^{-7}	22 22 29 45	35 42 43	13 — 22
1.10^{-6}	22 24 28 44	37 42 45	13 15 21
1.10^{-5}	21 22 29 44	38 44 44	12 12 22
1.10^{-4}	23 23 30 45	39 43 45	12 12 22
1.10^{-3}	24 25 31 46	— 47 49	15 13 23
Versuchstier:	Kalb		

Versuchsserie V

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe muß besonders besprochen werden, weil die Abbauwege der Glukose hier über andere Zwischenstufen führen als beim Herzmuskelgewebe. Hier ist Phosphat für den Abbau nicht notwendig. Die Versuche (Tabelle V) haben ergeben, daß das Psicain unter den Cocainen in ihrer Wirkung auf die Hirnglykolyse eine Sonderstellung einnimmt, im Gegensatz zum Cocain und Tropacocain, die den Glukoseabbau im Hirngewebe gänzlich unbeeinflußt lassen, führt es zu einer Verschlechterung des Glukoseabbaues. Die Hemmung tritt in höheren Konzentrationen deutlich in Erscheinung. Die Versuche zeigen wieder, wie verschieden die Empfindlichkeit der Abbauwege der Glukose ist und zeigen außerdem, daß sich einander so nahestehende Stoffe wie Psicain und Cocain dabei grundsätzlich verschieden verhalten.

Tabelle V (Glukose)

Hirn Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	30 27 45	26 35 37	34 23 34
1.10 $^{-10}$	31 27 45	46 35 37	34 23 34
1.10 $^{-9}$	31 28 46	27 36 37	33 23 35
1.10 $^{-8}$	32 26 46	26 36 38	34 22 34
1.10 $^{-7}$	31 28 46	27 36 39	35 23 35
1.10 $^{-6}$	31 26 45	26 38 40	34 22 35
1.10 $^{-5}$	— 26 46	29 37 39	35 23 35
1.10 $^{-4}$	31 28 46	33 40 42	36 23 36
1.10 $^{-3}$	31 — 46	34 39 43	37 23 37
Versuchstier:	Kalb		

Versuchsserie VI — VIII

Die Versuche der letzten Versuchsserien wurden in ausgewaschenen Skelettmuskeln angestellt. Es wurde die Dehydrierung der Bernsteinsäure, der Hexosediphosphorsäure und der Glyzerinphosphorsäure geprüft, deren abbauende Fermente durch Wasser nicht auswaschbar sind. Wie aus den Tabellen VI — VIII hervorgeht, wird die Dehydrierung der Bernsteinsäure und der Hexosediphosphorsäure bei keiner Konzentration der untersuchten Cocaine irgendwie beeinflußt. Lediglich bei der Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure sind Einflüsse geringfügiger Art festzustellen. Nur Tropacocain ist wieder völlig wirkungslos.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)

Muskel Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	24 46 35	22 21 20	43 35 42 37
1.10^{-10}	24 47 36	22 21 20	41 34 42 36
1.10^{-9}	25 46 35	22 21 20	42 35 42 37
1.10^{-8}	24 46 35	22 21 21	42 36 42 37
1.10^{-7}	24 46 36	22 21 —	41 35 44 36
1.10^{-6}	24 47 36	22 22 22	43 34 42 37
1.10^{-5}	24 46 35	22 22 22	41 35 42 38
1.10^{-4}	24 46 35	23 24 22	42 36 42 36
1.10^{-3}	24 46 36	24 23 23	43 36 43 37
Versuchstier:	Kaninchen		

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure)

Muskel Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	30 33 38	43 16 18	40 41 25 26
1.10^{-10}	31 33 38	44 15 18	40 42 24 25
1.10^{-9}	30 33 38	42 15 18	40 40 26 25
1.10^{-8}	31 33 39	44 16 18	41 41 24 25
1.10^{-7}	31 33 38	42 17 19	41 41 26 25
1.10^{-6}	30 33 38	43 17 19	41 41 24 27
1.10^{-5}	30 34 39	44 17 20	42 41 24 26
1.10^{-4}	31 34 38	45 17 19	41 40 24 27
1.10^{-3}	32 35 39	43 19 20	41 42 25 26
Versuchstier:	Kaninchen	Kaninchen	Meerschweinchen

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure)

Muskel Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain
Kontrollversuch	25 30 24	42 28 32	46 50 40 40
1.10^{-10}	25 30 24	39 26 30	44 48 40 40
1.10^{-9}	25 30 24	39 26 30	44 51 42 41
1.10^{-8}	26 30 25	39 28 31	43 49 40 40
1.10^{-7}	26 31 25	43 28 32	44 51 41 40
1.10^{-6}	27 32 26	44 29 32	44 51 42 42
1.10^{-5}	27 31 25	43 31 33	43 49 40 43
1.10^{-4}	— 32 26	45 32 34	46 52 43 42
1.10^{-3}	27 33 26	45 33 34	45 51 42 40
Versuchstier:	Kaninchen	Kaninchen	Meerschweinchen

Zusammenfassung

Die Einwirkung der drei untersuchten Cocaine, dem gewöhnlich therapeutisch verwendeten l — Cocain, dem d — φ — Cocain (Psicain) und dem Tropacocain auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe sind nur geringfügiger Art. Wenn überhaupt Einflüsse nachzuweisen sind, so sind es lediglich Hemmungswirkungen. Das Tropacocain erweist sich zumeist als gänzlich wirkungslos. Im Wirkungsbild bestehen Unterschiede bei den einzelnen Cocainen. Beachtenswert ist die Feststellung, daß der Glukoseabbau im Hirngewebe nur durch Psicain verschlechtert wird, nicht aber durch Cocain und Tropacocain. Im Sinne der eingangs gestellten Frage ist hervorzuheben, daß der bei weitem ungiftigste Stoff, das Tropacocain, auf die untersuchten Stoffwechselvorgänge selbst in hoher Konzentration so gut wie garnicht einwirkt. Auch die geringe Giftigkeit des Psicains deckt sich in der geringeren Hemmungswirkung verglichen mit dem giftigeren Links-Cocain. Für eine Gesamtbeurteilung ist es erforderlich, die vorliegenden Versuche zu ergänzen durch die Untersuchung der Einwirkungen, welche die Mittel am Sauerstoffverbrauch und am Kohlenhydratstoffwechsel hervorrufen.

Lebenslauf

Am 20. Juni 1908 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Franz Mertens und Frau, geb. Schütze zu Paderborn, Westf. geboren. Seit dem 6. Lebensjahr besuchte ich vier Jahre die Volksschule und kam dann auf die Oberrealschule=Reis=mann zu Paderborn, an der ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand. Im Mai 1929 wurde ich als Studierender der Zahnheilkunde in Münster, Westf. immatrikuliert und be=stand dort nach Abschluß des dritten Semesters die zahn=ärztliche Vorprüfung. Nach 4 klinischen Semestern bestand ich im Dezember 1932 das zahnärztliche Staatsexamen.

Joseph Mertens